

Aus der chirurgischen Abteilung
des Stadtkrankenhauses Fürth/Bay.
Direktor: Prof. Dr. H. Fischer

Über Erfahrungen mit einer
chemischen Reaktion zur Erkennung
des Karzinoms im Magen-Darmtrakt
aus dem Harn.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

vorgelegt von
Helmut Kreißel aus Nürnberg
1956

Aus der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Fürth/Bay.

Direktor: Prof. Dr. H. F i s c h e r

Über Erfahrungen mit einer chemischen Reaktion
zur Erkennung des Karzinoms im Magen-Darmtrakt
aus dem Harn.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Helmut K r e i ß e l
aus Nürnberg



Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen.

Dekan: Professor Dr. C. K o r t h

1. Referent: Professor Dr. H. F i s c h e r

2. Referent: Professor Dr. G. H e g e m a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 5.9.1956.

I n h a l t s ü b e r s i c h t :

	Seite
I. Überblick über die vielfachen Versuche, mit chemischen Methoden aus Harn oder Blut den Nachweis über das Vorliegen eines malignen Neoplasmas im Organismus zu führen.	4
II. Über die physiologisch-chemischen Grundlagen der hier zu prüfenden Reaktion, über Abwehrproteinasen und die Abderhalden'sche Abwehrfermentreaktion im Vergleich zu der Methode nach Gutschmidt.	8
III. Die Ausführung der Reaktion, Hinweis auf bestimmte Fehlerquellen.	12
IV. Ergebnisse der Harnuntersuchungen bei Karzinomfällen sowie bei anderen Erkrankungen und bei Gesunden zum Zwecke der Kontrolle.	14
V. Beurteilung der Versuchsergebnisse und Versuch einer Erklärung in Fällen von scheinbarem Versagen der Reaktion.	17
VI. Beschreibung einiger ausgewählter Fälle aus dem untersuchten Krankengut, als Beispiele für den Einsatz der Methode im klinischen Betrieb.	22
VII. Gedanken über die Brauchbarkeit der Reaktion zum Nachweis eines Karzinoms im Magen-Darmtrakt.	24
VIII. Zusammenfassung.	26
IX. Literaturverzeichnis.	29

I.

Die Zahl der für die Krebsdiagnostik brauchbaren chemischen, physikalischen und biologischen Reaktionen ist entsprechend dem Werte einer solchen Nachweismethode noch sehr gering. Keine der zahlreichen Veröffentlichungen auf diesem Gebiete hat dazu geführt, mit einer dieser Methoden das Vorhandensein eines malignen Neoplasmas im menschlichen Organismus mit einer befriedigenden Sicherheit nachweisen zu können, um in den klinischen Betrieb Eingang zu finden.

Dagegen haben die Erkenntnisse, die sich auf das chemische Geschehen in der Krebszelle, auf die morphologischen und physikalischen Unterschiede gegenüber den normalen Zellen beziehen, in erheblichem Maße zugenommen. Und es scheint mir eine Diskrepanz zu bestehen zwischen der Zunahme dieses Wissens um die Verhältnisse in der Krebszelle einerseits und der Anwendung dieses Wissens zum Nachweis eines Krebsfalles andererseits, der unsere ärztlichen Möglichkeiten zur rechtzeitigen Erkennung eines Karzinoms unterstützt. Wie weit alle Möglichkeiten genutzt worden sind, die bisher bekannt gewordenen diagnostischen Hilfsmittel auch immer bis zur Erschöpfung der letzten Konsequenz zu überprüfen und gegebenenfalls zu verbessern, soll hier nicht zur Beurteilung kommen. So viele und vielseitige Veröffentlichungen über das Problem Krebs in den Fachzeitschriften zu lesen sind, so findet sich doch - ungeachtet der vielfältigen Bemühungen auf diesem Gebiet - zu selten ein Bericht über die Prüfung einer Methode zum Nachweis eines Karzinoms, die außerhalb der rein medizinisch-diagnostischen Mittel liegt. Auf den Wert einer solchen Nachweismöglichkeit, und dies gilt insbesondere für das Magenkarzinom, braucht an dieser Stelle wohl nicht ausführlich hingewiesen werden.

Eine kritiklose Aufzählung der in der Literatur auffindbaren Veröffentlichungen in der vorerwähnten Richtung macht sich die vorliegende Arbeit nicht zur Aufgabe. Es sei aber im folgenden dennoch ein kurzer Überblick gegeben über eini-

ge derartige Methoden, denen zum größten Teil eine Anerkennung von Seiten der Klinik versagt blieb, der jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

Die K l e i n 'sche Reaktion (1) zur Karzinomdiagnose ist auf dem F r e u n d - K a m i n e r 'schen Prinzip der Lösung von Karzinomzellen durch das Serum von krebsfreien Personen entwickelt. Nachdem von den Nachuntersuchern die Erfolgsstatistik Klein's ad absurdum geführt wurde, hat man diese Methode wieder aufgegeben.

T r i e b e l ging von der Beobachtung aus, daß kanzerogene Stoffe ihren bösartigen Charakter durch Oxydation verlieren. Sein Verfahren soll die Feststellung aus dem Blut ermöglichen, wie es um die Oxydierfähigkeit des Organismus und damit um seine "Inklination zum Krebs" bestellt ist. Ergibt sich ein mittlerer Quotient, so liegen normale Verhältnisse vor, unterhalb dessen soll ein Krebs angezeigt werden.

Die proteolytische Reaktion nach F u c h s (2) ergibt nach Untersuchungen von B e r n h a r d und K ö h l e r in 92,6 % der untersuchten Fälle richtige Diagnosen, diese Ergebnisse wurden jedoch späterhin nicht bestätigt, so daß diese Methode keine Anerkennung fand. Ebenso ging es mit der Bestimmung der Serumlipase nach Bernhard und Köhler, deren Bedeutung für die Krebsdiagnose ebenfalls in Abrede gestellt wurde.

Der Tryptophansäuretest erwies sich in nur 66 % der untersuchten Karzinomfälle als positiv.

Von M e n k é s stammt die Pentolyse-Reaktion (3), die davon ausgeht, daß im Gegensatz zu den Verhältnissen bei nicht an Krebs leidenden Personen das Serum Krebskranker zugesetzte Pentosen bis zu den Endprodukten Milchsäure und Azetessigsäure abbauen soll (Pentolyse in Analogie zu der von Warburg gefundenen Glykolyse der Tumoren). Diese Methode ist noch nicht sicher überprüft, so daß ein endgültiges Urteil noch nicht abgegeben werden kann.

Nach neueren Untersuchungen kommt dem i.v. Eisentoleranztest zur Diagnose eines malignen Neoplasmas ebensowenig

Bedeutung zu wie der Bestimmung des Serumeisens (4). Auch bei der Untersuchung der Gesamtausscheidung von 17-Ketosteroiden und Östrogenen im Harn Gesunder und Krebskranker ergaben sich keine statistischen Unterschiede gegenüber Normalzahlen, so daß auch die Gesamtsteroidausscheidung bei Karzinomfällen ohne diagnostische Bedeutung ist (5).

Von Seiten amerikanischer Forscher wurden in den letzten Jahren einige der biochemischen Methoden zur Krebsdiagnostik einer kritischen Nachprüfung unterzogen. So wird der von K a h n entwickelten "Universalreaktion" im Serum jede diagnostische Bedeutung bei der Differenzierung zwischen malignen und benignen Prozessen abgesprochen (6). Bei einer Auswertung des Krebstestes mit Jodazetat nach der Methode von Huggins an 170 Fällen ergaben sich bei 85 gesicherten Krebsfällen zwar 79 % richtige Ergebnisse, doch reagierten auch von 85 gesunden Menschen 35 % positiv, so daß auch dieses Verfahren als unbrauchbar bezeichnet wurde (7). Auch der sogen. CCP-Test, der auf der Feststellung der niedrigsten noch coagulierenden Serumverdünnung beruht, hat einer genauen Nachprüfung nicht standgehalten (8). Als bedeutungslos für die Diagnose eines Karzinoms erwiesen sich ferner die Untersuchungen über die verlängerte Methylenblau-Reduktionszeit, sowie die Beobachtungen über die Wirkung von Zinkionen auf die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase. Erstere Methode stammt von S a v i g n y , seine Methylenblau-Entfärbungsmethode wurde von B l a c k unter Hinzufügung eines Trübungstestes vervollständigt. Mit dieser verbesserten Methode berichtet Black, über 90 % richtige Diagnosen gestellt zu haben (9). Diese Ergebnisse konnten jedoch von den Nachuntersuchern nicht bestätigt werden. Ebensowenig Anerkennung fanden der intrakutane Gruskin-Test, sowie der Intrakutantest nach H o f f - S c h w a r t z (10). Dagegen wurde die Anwendung von Fluorescein-Natrium und Atebrin in der Tumordiagnostik als nützlich bezeichnet: nach der i.v. Injektion erfolgte eine verzögerte bzw. verminderte Ausscheidung im Harn wegen selektiver Anreicherung dieser Stoffe im Tumorgewebe (H. Cramer und C. Brillmayer) (11).

Neuerdings berichtet W i t t i n g über gute Erfolge mit einer serologischen Methode zur Frühdiagnose des Karzinoms, welche sich als Funktionsprüfung des Mesenchyms darstellt (12). Positive Ergebnisse fanden sich bei malignen Affektionen in 95 % der untersuchten Fälle.

Außerdem existiert noch eine Reihe von empirischen Methoden zur Diagnose eines malignen Neoplasmas, welchen von Seiten der Klinik jegliche Spezifität abgesprochen wird und welche demgemäß ohne Anerkennung blieben. Hierher gehören die Kupferchlorid-Kristallisationsmethode nach Ehrenfried P f e i f f e r und auch der viel diskutierte B o l e n - Test, obwohl nach ersterem Verfahren in der Literatur bis zu 83 % richtige Diagnosen bei verschiedenen Karzinomen angegeben werden (13). Die Zahl der Versuche auf diesem Gebiet ist Legion und ihre vollständige Aufzählung liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit. Dieser Ausschnitt möge lediglich erhellen, daß es an vielfältigen Bemühungen in dieser Richtung nicht gefehlt hat, und leitet zu der Feststellung, daß insgesamt so gut wie keine dieser Methoden einer exakten Nachprüfung standgehalten und damit praktische Bedeutung für das brennende Problem der Frühdiagnose des Karzinoms erlangt hat. Viele dieser Verfahren sind für die Klinik deshalb ohne Interesse, weil sie erst mit zunehmender Größe des Tumors positive Ergebnisse erbringen, außerdem ist bei manchen von ihnen aus dem Grund eine Skepsis angebracht, weil sie mitunter auch bei sicher krebsfreien Fällen ansprechen. So äußerte H. A u l e r im Jahre 1943: "Eine sichere, für die Praxis brauchbare Harn- oder Blutprobe, die einen malignen Tumor anzeigt, gibt es nicht." (14) Dem an der Frühdiagnose interessierten Kliniker bietet sich demgemäß bei der Beurteilung des Wertes solcher Methoden kein günstiges Bild, doch muß an dieser Stelle anerkannt werden, daß die völlige Ablehnung biochemischer und physikalischer Verfahren zum Nachweis von Krebs auf Grund zunächst nicht befriedigender Ergebnisse ein Irrtümern und Hoffnungen ausschließendes Positivum bedeutet.

Als deshalb unserer Klinik eine chemische Methode zur Erkennung des Karzinoms im Magen-Darmtrakt angeboten wurde,

haben wir die Überprüfung eines grundsätzlich so wichtigen Verfahrens nicht abgelehnt. Denn nur die kritische Sichtung und Wertung aller Möglichkeiten auf dem Gebiete der diagnostischen Methoden wird den Bemühungen des Arztes in der Bekämpfung des Krebses zum endlichen Erfolg verhelfen können.

II.

Es handelt sich hierbei um ein Reagens, mit dessen Hilfe ein Karzinom im Magen-Darmtrakt aus dem Harn nachgewiesen werden soll. Die Methodik des Nachweises ist bestechend einfach. Die durch einige Zeit durchgeführten Vorproben ließen die genaue Überprüfung in einer statistischen Reihe als wertvoll erscheinen. Das Reagens wurde uns von Dr. J. G u t - s c h m i d t , Dinkelsbühl, gebrauchsfertig und mit genauer Anwendungsvorschrift überlassen. Seine Zusammensetzung ist zum Patent angemeldet und uns nicht bekannt.

Die Wirkung des Reagenses beruht nach Angaben des Herstellers auf der Tatsache, daß die Krebszelle autolytische Fermente produziert, das ihr eigenes und das Eiweiß normaler Gewebszellen in atypischer Weise abbaut. Diese Erkenntnis wurde schon vor vielen Jahren von E. A b d e r h a l d e n zur Schaffung der Abwehrproteinasen-Reaktion (AR) zum Nachweis des Karzinoms aus dem Harn ausgenutzt.

Um sich in die biologischen Vorgänge hineinzudenken, die sowohl Abderhalden wie auch Gutschmidt zur Entdeckung ihrer Reaktion hingeführt haben, erscheint es angebracht, eine kurze Besprechung der von Abderhalden studierten Abwehrfermente voranzuschicken.

Die AR wurde von E. Abderhalden und seinen Mitarbeitern in jahrzehntelanger, bahnbrechender Arbeit entwickelt und studiert. Sie ist trotz mitgeteilter guter Ergebnisse über das Stadium der Forschung nicht hinaus gekommen. Es läßt sich heute kein Hinweis auf ein Institut finden, an dem die AR ausgeführt wird. Dies mag zum Teil auch auf gewissen technischen

Schwierigkeiten bei der Ausführung der AR beruhen, welche einen ungewöhnlichen Aufwand an Zeit und Mitteln fordern würden.

Die AR ist an sich keine spezifische Reaktion zum Karzinom-Nachweis. Sie gründet sich auf ein allgemeines biologisches Prinzip, nämlich auf das Auftreten von spezifischen proteolytischen Fermenten gegenüber parenteral zugeführtem blutfremden Eiweiß. Die Gegenwart dieser Abwehrfermente läßt sich indirekt mit Hilfe einer Farbreaktion nachweisen, welche von dem, nach Einwirkung auf das Substrat entstandenen Spaltprodukten geliefert wird. So weist die Abderhalden'sche Schwangerschaftsreaktion im Blutserum und Harn Schwangerer auf den Abbau von Placentaeiweiß eingestellte Fermente nach, bei endokrinen Störungen treten Abwehrfermente gegen entsprechende Drüsen auf, und bei manchen Infektionskrankheiten solche gegen die entsprechenden Mikroorganismen (15).

Als Fremdeiweiß funktioniert aber auch das Eiweiß aus zerfallenden Krebszellen. Die gegen dieses Eiweiß spezifisch eingestellten Abwehrproteinasen wurden zuerst im Serum nachgewiesen. Als beobachtet wurde, daß diese auch durch die Niere zur Ausscheidung gelangen, fand die zu ihrem Nachweis angewandte Methodik eine grundlegende Änderung, nunmehr wurde Harn anstelle von Serum zum Nachweis verwendet. Die AR wurde so ange stellt, daß der Harn zuerst mit Azeton gefällt wurde, dann ließ man den die Abwehrproteinasen enthaltenden Niederschlag auf ein entsprechendes Substrat, das aus Tumorgewebe gewonnen wurde, einwirken und wies die entstandenen Eiweiß-Abbauprodukte mit Hilfe der Ninhydrinreaktion nach. Diese ließ sich unter Heranziehung kolorimetrischer Verfahren (mit dem Pulfrich-Photometer) auch quantitativ gestalten.

Auf diese Weise wurde also experimentell einwandfrei sichergestellt, daß in Blut und Harn von Tumorträgern Proteinasen auftreten, welche spezifisch auf Tumoreiweiß eingestellt sind, diese Tatsache hat insbesondere für Karzinome Gültigkeit. Dabei kommt es nicht nur zur Neubildung von Fermenten, sondern auch zu einer quantitativen Beeinflussung der Ferment-Mobilisierung. Zur Ausführung der AR kam aber nicht jedes be-

liebige Karzinom-Substrat zur Feststellung z.B. eines Magenkarzinoms in Frage. Zum mindesten mußte ein Zylinderzellensubstrat oder ein solches eines Scirrhus angewandt werden, ein Plattenepithelsubstrat z.B. konnte schon ein negatives Ergebnis erbringen. Die Gewinnung eines solchen Substrates stellte demgemäß die größte Schwierigkeit bei der Ausführung der AR dar, da ja im Tumor verschiedene Gewebsformen vorhanden sind, wobei ein unzulängliches Substrat wohl auch die bedeutsamste Fehlerquelle der Methode darstellte.

Nach einer Arbeit aus der Abderhalden'schen Schule wird die Leistungsfähigkeit der AR wie folgt angegeben:

Bei Magen-Ca ergaben sich bei 85 untersuchten Fällen 67 = 78,82 % richtige Ergebnisse, bei Darm-Ca unter 20 Fällen 17 = 85 %, bei Leber- und Gallenblasen-Ca unter 31 Fällen = 100 %, bei Pankreas-Ca unter 11 Fällen 9 = 81,8 % und bei Bronchial-Ca unter 34 Fällen 24 = 70,59 % richtige Ergebnisse. In späteren Jahren wurde über 87 % richtige Ergebnisse bei Magen-Ca berichtet. Dabei wurde der Ausfall der AR während einer langen Periode des Krankheitsverlaufs verfolgt(16). Dabei ist es bedeutungsvoll, daß die Reaktion im Stadium der Kachexie versagt.

Bemerkenswerter Weise sind mehrere Fälle bekannt, bei denen die AR positiv ausfiel, während der klinische Befund die Anwesenheit eines Karzinoms zunächst mit Sicherheit ausschloß, bei denen sich nach zwei und mehr Jahren aber dann doch ein Karzinom (Magen-Karzinom) zeigte! Daher besteht also durchaus die Möglichkeit, daß mittels der AR die Diagnose "Karzinom" in einem Zeitpunkt gestellt werden kann, in dem es noch keine klinischen Erscheinungen verursacht. Dazu schrieb E. Abderhalden: "Eine sehr reiche Erfahrung berechtigt zu der Hoffnung, daß die AR eine führende Rolle auf dem Gebiet der Karzinom-Diagnose spielen wird".

Auf den der Abderhalden'schen Reaktion zugrunde liegenden Erkenntnissen fußend, wurde sogar eine therapeutische Beeinflussung von malignen Neoplasmen versucht, indem abwehrfermenthaltiges Serum bei hoffnungslosen Karzinomfällen injiziert wurde. Es liegen einige ermutigende Berichte darüber vor, doch

sind diese Versuche in den Ansätzen stecken geblieben.

Gutschmidt geht nun von folgenden Tatsachen aus: Im Harn Krebskranker ist, im Gegensatz zu normalen Urinen, eine erhöhte Ausfuhr von Eiweißspaltstücken festzustellen. Besonders die Gruppe der Oxyproteinsäuren ist in solchen Harnen in erhöhtem Maße nachweisbar. Durch indirekte Titration über die Gesamtaminosäuren und die durch Hydrolyse aufgeschlossenen Polypeptide ist die Menge der Oxyproteinsäuren feststellbar. Wie schon vorher bemerkt, ist es heute als feststehend zu betrachten, daß in den Zellen der malignen Tumoren atypisch eiweißspaltende Fermente vorhanden sind. Am Beispiel des d - Alanyl - Glycyl - Glycins ließ sich nachweisen, daß dieses Polypeptid durch Preßsaft aus malignen Tumoren in ganz anderer Weise abgebaut wird, als wenn es den normalen zellphysiologischen Abbaubedingungen unterworfen wird. Schon aus der Abderhalden'schen Schule sind Arbeiten bekannt, die nachweisen, daß der Eiweißabbau beim Vorliegen eines malignen Neoplasmas im Magen viel weiter geht, als dies bei der normalen Magenverdauung der Fall ist. Es existiert im Magensaft von Magenkarzinomkranken ein peptolytisches Ferment, das Polypeptide, Aminosäuren und Diaminosäuren zu bilden vermag. Gewisse Peptide, die das Pepsin im gesunden Magen nicht zu spalten vermag, werden von diesem Ferment in kleinere harnfähige Spaltstücke zerlegt. Im krebsbefallenen Darm liegen ähnliche Verhältnisse vor.

Diese im Harn von Patienten mit einem Magen- oder Darmkarzinom anfallenden Eiweißspaltstücke sind typisch und gehören einer gemeinsamen chemischen Gruppe an. Als N-haltige Derivate aufgefaßt, können sie als Komponenten von Farbstoffen angesehen werden, deren Bildung im Harn unter bestimmten Bedingungen erzwungen werden kann. Mit dem vorliegenden Reagens wird unter Beteiligung dieser vorhandenen abnormen Eiweißspaltstücke ein roter Farbstoff gebildet, durch den die Anwesenheit eines malignen Neoplasmas kenntlich wird. Wenn auch manche anderen Karzinome (Prostata) durch das Reagens angezeigt werden, so geben, entsprechend dem Vorhergesagten, doch die Urine von Patienten,

welche an Magen- oder Darm-Ca erkrankt sind, die zuverlässigsten Ergebnisse. Daher sind bei den später aufgezählten Reaktionsergebnissen ganz vorwiegend solche Harne zur Untersuchung gekommen. Es wurde ferner erwiesen, daß höhermolekulare Eiweißkörper, welche auf die üblichen qualitativen Eiweißproben ansprechen, von der Reaktion nicht erfaßt werden. In Fällen von Albuminurie, in denen die Probe mit Sulfosalicylsäure positiv ausfiel, erwies sich die Reaktion nach Gutschmidt als negativ; umgekehrt ergaben Harne, bei denen letztere positiv war, eine negative Sulfosalicylsäureprobe. Dessen ungeachtet gibt es natürlich Fälle, in welchen bei vorhandenem Karzinom eine Albuminurie besteht, und beide Proben positiv ausfallen.

III.

Die Ausführung der Reaktion gestaltet sich im Gegensatz zu der AR sehr einfach. Der zur Untersuchung kommende Harn braucht nicht frisch zu sein, die Reaktion wurde auch schon mit Harnen angestellt, welche bis zu zwei und mehr Tagen alt waren, und mehrfach konnte beobachtet werden, daß gerade gealterte Harne sich, wahrscheinlich durch die in ihnen weitergegangene Hydrolyse, bestens zu der Farbreaktion eigneten. Weiterhin empfiehlt es sich, möglichst konzentrierte Harne zu verwenden, aus diesem Grunde nehme man am besten Morgenurin, farbarme, d.h. in der Regel verdünnte Harne ergeben schlechtere Resultate.

Der zu untersuchenden Urinprobe wird etwa 1/10 Raumteil des Reagenses beigelegt, im allgemeinen genügen 20 ccm Harn, versetzt mit 2 - 3 ccm Reagens. Nach Umschütteln bleibt die Probe 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, und wird dann 10 Minuten lang in ein Wasserbad von 40° C gebracht. Anschließend wird der so vorbehandelte Harn mit einigen Kubikzentimetern reinem Amylalkohol im Reagenzglas kräftig ausgeschüttelt. Sobald sich nach dem Ausschütteln der Harn im Reagenzglas abgesetzt hat, bemerkt man bei positivem Ausfall der

Probe eine Rotfärbung der überstehenden Amylalkoholschicht, die das Vorhandensein eines malignen Neoplasmas anzeigen soll.

Es ist zweckmäßig, daneben noch einen Blindversuch anzustellen, indem man eine gleiche Menge Harn ohne Zusatz von Reagens in einem zweiten Reagenzglas mit Amylalkohol allein ausschüttelt. Aus dem Vergleich der beiden Gläser ergibt sich die Möglichkeit einer besseren Beurteilung der Farbänderung. Das Ausschütteln kann auch mit einem Amylalkohol-Äthergemisch (Äther 25,0, Amylalkohol ad 100,0) geschehen.

In vielen Fällen zeigt die überstehende Amylalkoholschicht eine gallertartige, glasige Beschaffenheit und ist nicht durchsichtig, wodurch die Beurteilung der Farbe manchmal erschwert wird. Man kann sich hier helfen, indem man den Amylalkohol mit der Pipette absaugt und durch ein Papierfilter laufen läßt, auf das man vorher getrocknetes Natriumsulfat gegeben hat, oder man gibt einige Tropfen reinen Alkohols auf Schicht, die sich daraufhin klärt.

Die Beurteilung der Rotfärbung des Amylalkohols erfordert eine gewisse Übung, die man sich jedoch bei wiederholter Durchführung der Reaktion rasch aneignet, auch soll man den Ausfall der Probe bei normalen Harnen im Vergleich setzen. Der Farbcharakter ist in den einzelnen Fällen ziemlich unterschiedlich, meistens beobachtet man ein kräftiges Himbeerrot, doch kann man gelegentlich auch alle Übergänge zum Ziegelf- bis zum tiefen Wein- und Purpurrot sehen. Auf die Bedeutung des Farbcharakters wird im folgenden noch eingegangen werden. Bei negativem Ausfall der Probe zeigt der Amylalkohol eine schmutzige gelbe bis bräunliche Färbung. Bei entsprechender Übung vermag man in manchen Fällen von stark positiver Reaktion schon aus der Farbe des Harns ohne Ausschütteln des Farbstoffes mit Amylalkohol Schlüsse über den Ausfall zu ziehen.

Enthält der zu untersuchende Harn von vornherein farbige Substanzen, so ist naturgemäß ein zuverlässiges Ergebnis der Farbreaktion in Frage gestellt, beziehungsweise ausgeschlossen.

So machen zum Beispiel die bei bestehendem Ikterus im Harn erscheinenden Gallenfarbstoffe die Durchführung der Reaktion in den meisten Fällen unmöglich. Von den Medikamenten, welche im Harn erscheinen und durch eine Verfärbung desselben eine Fehlerquelle bei der Durchführung der Reaktion darstellen, sind außer Farbstoffen wie Prontosil und Pyridium in dieser Hinsicht besonders das Aminophenazon und seine chemischen Verwandten von Bedeutung. Der Pyramidonurin enthält die rote Rubazonsäure, während der Harn nach Gaben von Antipyrin nur ganz leicht rötlich gefärbt ist. Daraus ergibt sich die Konsequenz, nach erfolgter Medikation von Pyramidon oder pyramidonhaltigen Präparaten, sowie von Abkömmlingen des Pyramidons die Reaktion entweder überhaupt nicht anzustellen oder aber das Ergebnis derselben entsprechend kritisch zu bewerten. Diese Tatsachen lassen es als besonders wichtig erscheinen, nebenher im Blindversuch - wie bereits erwähnt - den zu untersuchenden Harn ohne Zusatz von Reagens mit Amylalkohol allein auszuschütteln. Tritt hierbei eine Verfärbung der überstehenden Schicht durch entsprechende Medikamente auf, so wird man diesen Umstand bei der Beurteilung des Ergebnisses in Rechnung stellen müssen.

IV.

Die Reaktion wurde vorwiegend bei Patienten ausgeführt, welche mit einem Karzinom des Magens oder Darmes behaftet waren, sowie in einer Reihe von Fällen, bei welchen eine Gastritis oder ein chronisches Ulcus vorlagen. Darüber hinaus war die Frage interessant, ob auch bei malignen Tumoren in anderen Organen ein positiver Ausfall der Probe auftritt, dementsprechend sind im folgenden einige derartige Fälle mit aufgeführt.

Bei der Untersuchung der Harnе von 35 gesunden, meist jugendlichen Personen zum Zwecke der Kontrolle ergab sich in keinem einzigen Falle ein positiver Ausfall. Um die Spezifität

der Reaktion möglichst weitgehend sicher zu stellen, wurden nebenher die Harnen von 37 Patienten mit verschiedenen anderen Erkrankungen untersucht; diese Fälle sind hier nicht besonders aufgeführt, da die Probe mit einer einzigen Ausnahme niemals positiv ausfiel! Diese Ausnahme bildete ein Diabetiker, bei dem sich absolut kein Anhalt für das Vorliegen eines Karzinoms bot, und dessen Harn zu wiederholten Malen eine deutlich positive Reaktion zeigte. Andere Diabetiker dagegen reagierten stets negativ. Falls sich ein positiver Ausfall der Reaktion bei Diabetes noch öfters zeigen sollte, bedarf es hier einer Klärung der Zusammenhänge. Gegebenenfalls müßten dann auch Diabetesfälle für die Durchführung der Probe ausscheiden sowie bei allen positiven Reaktionen das Vorliegen eines solchen ausgeschlossen werden.

Bedeutungsvoll schien weiterhin eine Prüfung der Frage, ob bestimmte Erkrankungen, welche in besonderem Maße mit einem Zerfall von Körperweiß oder auch mit einer Resorption von toxischen Zerfallsprodukten vom Darm her einhergehen, eine positive Reaktion nach Gutschmidt ergeben. Zur Untersuchung kamen 6 Fälle von Pneumonie in verschiedenen Stadien, ein Fall von Osteomyelitis, und je 2 Fälle von (nicht durch Tumor bedingtem) Ileus und Peritonitis, sämtlich mit negativem Ausfall der Probe.

Ihrer spezifischen Bestimmung gemäß, zeitigte die Methode beim Vorliegen eines Magenkarzinoms die besten Ergebnisse. In insgesamt 86 untersuchten Fällen von Neoplasma ventriculi wurden 74 richtige Diagnosen aus dem Harn gestellt, also in 86,04 % der Fälle. Dabei war die klinische Diagnose bei 61 Patienten = 70,93 % der Fälle histologisch gesichert, bei den übrigen röntgenologisch oder auf dem Wege der Laparotomie. In die letztere Gruppe sind nur Fälle mit völlig gesicherten Befunden aufgenommen worden, sodaß Zweifel an den mitgeteilten Diagnosen weitestgehend auszuschließen sind. Ließ sich die Diagnose klinischerseits nicht einwandfrei klären, so fiel dieser Fall aus für die Beurteilung der Brauchbarkeit der Reaktion. Die Mehrzahl der Harnuntersuchungen wurde, wie auch die folgenden, ohne vorherige Kenntnis der Diagnose ausge-

führt.

Bei der Durchführung der Reaktion in diesen Fällen von Magenkarzinom entstand der Eindruck, daß die Methode beinahe quantitativ funktioniert, indem nämlich Farbcharakter und -intensität der Amylalkoholschicht der Schwere des betreffenden untersuchten Falles parallel gingen: im Harn von Patienten mit sehr weit fortgeschrittenen, ausgedehnten, meist inoperablen Karzinomen, welche auch meist schon Metastasen gesetzt hatten, zeigt der Amylalkohol eine kräftige, tief purpurrote Färbung. Manchmal färbte sich der Harn schon sofort nach Zusatz von Reagens rot. Andererseits zeigt in Fällen mit weniger massiven Befunden, d.h. wenn beginnende und kleinere Karzinome vorlagen, der Amylalkohol ein helleres und weniger kräftiges Rot.

Es konnten zur Beurteilung dieser Farbänderung leider keine objektiven Methoden herangezogen werden, die mitgeteilten Tatsachen lassen es jedoch angezeigt erscheinen, z.B. auf dem Wege der Kolorimetrie diese Zusammenhänge zu erhellen. Beim Einsatz derartiger quantitativer Methoden wird sich vielleicht auch die mitgeteilte Statistik noch zu Gunsten der Reaktion verändern, da man immer geneigt ist, eine sehr schwach ausfallende Farbänderung bei der Probe als negativ zu beurteilen.

Nicht ganz so günstig gestalten sich die Erfahrungen mit der Reaktion beim Vorliegen eines Karzinoms im Bereich des Sigmas und Rektums: Hier ergaben sich in insgesamt 37 untersuchten Fällen 27 = 72,97 % richtige Ergebnisse, wobei in 21 = 56,75 % der Fälle ein histologischer Befund erhoben worden war.

Aus naheliegenden Gründen, auch zur Unterstützung differentialdiagnostischer Erwägungen, wurde die Methode auch an einer Anzahl von Fällen von chronischem Ulcus ventriculi und -duodeni und chronischer Gastritis überprüft. Hierbei ergab sich ein höherer Prozentsatz nicht mit der klinischen Diagnose übereinstimmender Ergebnisse. Bei den Harnen von 16 Patienten mit chronischem Ulcus verlief die Untersuchung nur bei 10 = 62,50 % wie zu erwarten negativ, die Untersuchung von 11 Fällen

mit chronischer Gastritis lieferte 8 = 72,71 % richtige, also negative Ergebnisse. Dieser Umstand könnte geeignet sein, den Wert der Reaktion gering erscheinen zu lassen, doch soll an späterer Stelle noch die Frage erörtert werden, ob dies unbedingt als eine Fehlleistung der Methode gedeutet werden muß.

Weiterhin wurden auch einige Fälle untersucht, welche außerhalb des eigentlichen Anwendungsgebietes der Reaktion lagen:

Art des Tumors	Fälle gesamt	Richtige Diagnosen	%
Pankreaskopf-Ca	7	5	71,42
Gallenblasen-Ca	9	7	77,77
Mamma-Ca	8	5	62,50
Uterus-Ca	6	-	---
Hypernephrom	3	2	66,66
Peritonealcarcinose	3	3	100,00

Positiv reagierte je ein Fall von Haut-Ca und Vulva-Ca, während je ein Osteosarkom und ein Penis-Ca ein negatives Ergebnis zeigten. Zwei Fälle von Struma diffusa colloidales lieferten eine negative Reaktion, während das Ergebnis bei einer Struma, bei welcher klinischerweise ein Malignitätsverdacht ausgesprochen worden war, interessanterweise positiv ausfiel. Der betreffende Fall konnte leider nicht weiter verfolgt werden.

V.

Es erscheint als verfrüht, auf Grund der oben mitgeteilten Ergebnisse über Wert oder Unwert der Methode ein endgültiges Urteil fällen zu wollen. Einmal bedarf es sicherlich noch weitgehender Untersuchungen, um weitere Erkenntnisse über die Grundlagen und über die Möglichkeiten dieser neuen Reak-

tion zu sammeln und damit auch bestimmte, sicherlich vorhandene Fehlerquellen zu erkennen und auszuschalten. Andererseits soll schon hier der Versuch gemacht werden, durch Hinweise auf bestimmte, die Reaktion beeinflussende Umstände das anscheinende Versagen der Methode in einer Anzahl von Fällen einer Klärung näher zu bringen.

Zuerst sollen Tatsachen erörtert werden, welche man für einen negativen Ausfall der Probe bei sicher vorhandenem Karzinom verantwortlich machen könnte. Schon Abderhalden hatte darauf hingewiesen, daß die, auch bei vorliegender Reaktion zugrunde liegende abnorme, vom Tumor ausgehende Fermentaktivität gewissen Einflüssen unterworfen ist, sodaß ein negativer Ausfall seiner Probe nicht unbedingt das Fehlen eines Karzinoms zu bedeuten braucht. Auf die Feststellung Abderhaldens in Bezug auf die AR, daß die Abwehr im Stadium der Kachexie versagt, wurde bereits hingewiesen. Er beobachtete in diesem Stadium aber auch das Auftreten von unspezifischen Abwehrproteinasen als Zeichen einer Autolyse in den verschiedenen Organen. Es ist eine ungeklärte Frage, ob im Falle der Kachexie eine allgemeine Abwehrschwäche vorliegt (in Bezug auf die Verhältnisse bei der AR) oder aber, ob dabei die Aktivität des Tumors zur Ruhe gekommen ist. Unter den oben aufgezählten Fällen eines negativen Ausfalls der Reaktion bei gesichertem Karzinom des Magens befanden sich auch einige solche, bei denen die Kachexie bereits eingetreten war. Ungeachtet der eben erwähnten Tatsache wurden sie jedoch als Fehlleistungen der Reaktion gewertet und sind in der Statistik als Versager enthalten. Werden diese kachektischen Fälle nicht in die Statistik aufgenommen, so erhöht sich der Prozentsatz der mit der Reaktion nach Gutschmidt als richtig festgestellten Fälle beim Magenkarzinom auf 90,26 %. Vom praktischen Wert der Reaktion aus gesehen, ist das Herausnehmen dieser moribunden Fälle aus der Berechnung der Sicherheit wohl berechtigt, da in solchen Fällen die Sicherung der Diagnose mit Hilfe der Gutschmidt'schen Reaktion überflüssig ist. Weiter ist es durchaus denkbar, daß der Tumor sich zeitweise in einem Zustand verminderter Aktivität oder überhaupt im Ruhestand befin-

det und zu diesem Zeitpunkt weniger oder gar keine Fermente produziert, sodaß die besprochenen Eiweißspaltstücke im Harn entweder ganz fehlen oder nur in großer Verdünnung erscheinen. Dieser Umstand kann ebenfalls für einen negativen Ausfall der Reaktion bei sicher vorhandenem Karzinom verantwortlich gemacht werden. Damit stimmt auch die Beobachtung überein, daß bei wiederholt durchgeführten Harnuntersuchungen bei demselben Patienten die Probe einmal ein negatives, dann aber mehrere Male ein positives Ergebnis erbrachte, und die Diagnose auch tatsächlich richtig war. Unter Würdigung dieser Tatsachen ergibt sich daher die Forderung, daß man es im Falle einer negativ ausfallenden Reaktion nicht mit einer einzigen Untersuchung bewenden läßt, sondern den betreffenden Fall mit der Reaktion über einige Zeit verfolgt. Dies wurde im Rahmen dieser Untersuchungen in geeignet erscheinenden Fällen auch getan.

Von größerer Tragweite für die Beurteilung der Anwendbarkeit dieser Methode ist jedoch die Erfahrung, daß auch bei benignen Erkrankungen des Magens in einem gewissen Prozentsatz der Fälle ein positiver Ausfall der Reaktion auftritt. Die oben mitgeteilte Feststellung, daß unter 16 Fällen von chronischem Magen- und Duodenalulcus immerhin sechsmal und unter 11 Fällen von chronischer Gastritis dreimal ein positives Ergebnis der Probe zu verzeichnen war, würde allerdings zu Zweifeln an der Spezifität der Reaktion berechtigen. Dem ist aber gegenüber zu stellen, daß hier zumeist (besonders im Falle der Gastritis) nicht histologisch gesicherte Diagnosen vorlagen, und daß trotzdem - wie später noch berichtet werden wird - im klinischen Betrieb die differentialdiagnostische Erwägung: Magenulcus oder Karzinom? mit Hilfe der Reaktion eine gute Unterstützung fand.

Wie an früherer Stelle bereits berichtet, ist außerdem bekannt, daß die proteolytischen Fermente, welche die Reaktion letzten Endes auslösen, in einigen von E. Abderhalden und Mitarbeitern untersuchten Fällen schon lange Zeit vor dem klinischen Manifestwerden eines malignen Neoplasmas auftra-

ten. Da Gutschmidt mit seiner Reaktion die Spaltstücke dieser Fermente im Harn sichtbar macht, erhebt sich die Frage, ob im Falle der eine positive Reaktion ergebenden Ulcera und Gastritiden nicht bereits eine maligne Entartung im Gange ist und die Methode damit tatsächlich eine Frühdiagnose des Magenkarzinoms erlaubt!

An dieser Stelle verdient auch folgendes erwähnt zu werden: K o n j e t z n y stellt die chronische Wirkung des Krebsagens heraus, die das Karzinom mit einer chronischen Entzündung der Magenschleimhaut in Verbindung bringt (17), und B i l l r o t h hat erklärt, daß es ohne chronische Entzündung keinen Magenkrebs gäbe.

E d w a r d s hebt hervor, daß in manchen Fällen ein verhängnisvoller Aufschub einer Operation stattfand, wo der Röntgenbefund negativ, ein Magenkarzinom aber schon vorhanden war (18). Bei der Erörterung derartiger Fragen beanspruchen auch folgende Feststellungen von Seiten eines Pathologen grundsätzliches Interesse: B ü n g e l e r (Kiel) erklärte auf dem 3. Bayerischen Internistenkongreß in Nürnberg in Bezug auf die Möglichkeit einer Frühdiagnose des Karzinoms durch den Pathologen mit Hilfe der heute vielfach propagierten cytologischen Methoden aus Sekretabstrichen, daß es kein sicheres morphologisches Kriterium für die Krebszelle gebe. Es bestehe allerdings durchaus die Möglichkeit, daß wir nur nicht in der Lage sind, praecanceröse Stellen mit unseren bisherigen Methoden zu erkennen, d a d e r K r e b s i n s e i n e n A n f a n g s s t a d i e n e i n v o r w i e g e n d c h e m i s c h e s P r o b l e m d a r s t e l l e !

Nach allem liegt es also auf der Hand, daß diese Fragen nur durch weitergehende und umfangreichere Untersuchungen geklärt werden können, die eine endgültige Bewertung der Methode ermöglichen werden.

Des weiteren schien es naheliegend, die Frage zu prüfen, ob mit Hilfe der Reaktion der Erfolg der operativen Therapie bei Magenkarzinom überprüft werden kann. Dabei stellte sich heraus, daß bei bis zu 3 Wochen nach der Resektion des Tumors

vorgenommene Harnuntersuchungen noch positiv ausfielen, und zwar mit dem gleichen Prozentsatz richtiger Ergebnisse wie bei Untersuchung vor der Operation. Eine absolut stichhaltige Erklärung für dieses Verhalten kann derzeit noch nicht gegeben werden, es läßt sich jedoch denken, daß die besprochenen, durch das Neoplasma verursachten Stoffwechselanomalien erst nach einer gewissen Latenzzeit rückgängig gemacht werden und somit normale Verhältnisse wiederkehren. Außerdem ist man bei der Resektion eines Karzinoms nicht in allen Fällen völlig sicher, ob dieses wirklich radikal entfernt wurde oder ob noch kleine, in Hinsicht auf die anormale Fermentproduktion funktionstüchtige Gewebspartien zurückblieben. Inwieweit auch etwa schon vorhandene Metastasen für das vorerwähnte Verhalten angeschuldigt werden können, entzieht sich im Rahmen dieser Arbeit der zuverlässigen Beurteilung, da die Zeitspanne zwischen Operation und Wiederholung der Reaktion zu kurz war. Es kann jedoch als wahrscheinlich gelten, daß auch Metastasen eine positive Reaktion unterhalten können. Zudem bestehen nach E. Abderhalden verwandtschaftliche Beziehungen zwischen dem Eiweiß des Primärtumors und dem seiner Metastasen (19). Von der Abderhalden'schen Abwehrfermentreaktion dagegen ist bekannt, daß sie einige Wochen nach erfolgter Radikaloperation negativ ausfällt. Meine Beobachtungen sprechen dafür, daß die Reaktion von Gutschmidt feiner anspricht. Es wurden auch in 9 Fällen Nachuntersuchungen vorgenommen, und zwar 5 Monate nach erfolgter Magenresektion wegen Neoplasma ventriculi, dabei fiel die Reaktion noch in 5 Fällen positiv aus. Dieser Tatsache fällt aber deshalb nicht viel Gewicht zu, weil der genaue klinische Befund zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt war. Diese Fälle werden weiter verfolgt werden. Es erscheint jedoch als sehr wahrscheinlich, daß mit Hilfe dieser Methode auch Rezidive frühzeitig erfaßt werden können.

VI.

Um die Leistungsfähigkeit der Methode aufzuzeigen, seien im folgenden einige Fälle aufgezählt, in denen sich die Reaktion zur Erkennung von beginnenden Karzinomen und als Hilfsmittel zur Diagnosestellung im klinischen Betrieb als sehr brauchbar erwiesen hat:

1.) Protokoll-Nr. 156: F.W., 39 Jahre, ♂. Bei dem Patienten bestanden Magenbeschwerden seit 2 Monaten. Gewichtsverlust. Einweisung erfolgte wegen Verdacht auf Magenkarzinom. Die Röntgenuntersuchung ergab die Vermutung auf das Vorliegen eines dicht präpylorisch gelegenen Antrumpolypen ohne sicheren Anhalt für Neoplasma. **Schwach positiver Ausfall der Reaktion.** Bei der Operation fand sich in der Magenwand der Antrumgegend eine fingerkuppen-große Induration, welche unter Bildung kleiner Knötchen bis zur Serosa heranreichte. Da nach dem Tastbefund ein Karzinom sehr wahrscheinlich war, erfolgte ausgiebige Resektion. Der histologische Befund ergab das Vorliegen eines Schleimhautpolypen ohne sichere Anzeichen für Malignität. Da die Vorliebe dieser polypösen Adenome der Magenschleimhaut zu maligner Entartung bekannt ist, bestehen wenig Zweifel, daß in diesem Falle mit Hilfe der Reaktion ein ausgesprochenes Frühstadium erfaßt wurde.

Sehr bemerkenswert ist auch folgender Fall:

2.) Protokoll-Nr. 87: J.W., 55 Jahre, ♂. Lange Magenanamnese, kommt unter der Diagnose: Chronische Gastritis in die Klinik. Röntgenologisch zeigt sich eine halblinsengroße flache Nische an der Angulusgegend der kleinen Kurvatur, es wurde der Verdacht auf einen infiltrativen Wandprozeß geäußert. **Schwach positiver Ausfall der Reaktion.** Die Operation ergab das Vorliegen einer geringen Verdickung und Verhärtung der Magenwand in der entsprechenden Gegend, die eher einem Ulcus entsprach. Trotzdem entschloß man sich zur 2/3 Resektion des Magens. Bei der histologischen Untersuchung fand man in einem **linsengroß-**

s e n B e z i r k Epithelnester in der Muscularis mucosae liegend, die ganze Wucherung war verdächtig auf ein beginnendes kleines Karzinom. Es ergab sich somit folgende Diagnose: Chronische atrophisch-hypertrophische Gastritis mit umschriebener Drüsenschlauchwucherung. Ein eindeutiges Karzinom noch nirgends nachweisbar.

3.) Protokoll-Nr. 49: M.E., 66 Jahre, ♀. Die Patientin klagte über plötzlich aufgetretene krampfartige Schmerzen im Unterbauch. Die angestellte Harnuntersuchung fiel schwach positiv aus. Die sofortige Operation ergab das Vorliegen einer Perforationsöffnung im Bereich des Colon sigmoideum. Dicht distal davon fand sich ein kirschgroßer, langgestielter Tumor, der ohne Zweifel maligne aussah und abgetragen wurde. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich ein Rektumpolyp, der stellenweise stark verdächtig war auf Übergang in Malignität.

In den folgend aufgezählten beiden Fällen konnte die Frage nach dem Vorliegen eines malignen Prozesses mit Hilfe der Reaktion verneint werden, späterhin ergab sich eine Bestätigung durch die endgültige klinische Diagnose:

4.) Protokoll-Nr. 6: R.M., 51 Jahre, ♀. Seit 2 Jahren bestanden Schmerzen in der linken Bauchseite, dort war auch ein Tumor tastbar. Die Reaktion fiel s i c h e r n e g a t i v aus. Die Röntgenuntersuchung sprach für das Vorliegen eines raumfordernden Prozesses im linken Mittelbauch unter Verdrängung des Sigmas, ohne sichere Beziehungen zum Darm. Bei der Operation fand man schließlich eine Parovarialcyste, die auch histologisch unverdächtig war.

5.) Protokoll-Nr. 26: K.L., 43 Jahre, ♂. Der Patient litt seit 14 Jahren an Magenbeschwerden. In der letzten Zeit erbrach er öfters schwarze Massen, es trat eine Dysphagie auf. Die Röntgenuntersuchung ergab eine Stenose des unteren Oesophagus, wobei ein maligner Prozeß nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, sowie den Verdacht auf Wandveränderungen in der Cardiagegend. Die Reaktion fiel s i c h e r n e g a -

t i v aus. Von einer Operation wurde Abstand genommen. Im weiteren Verlauf gingen die Beschwerden nach wiederholter Sondendehnung des Oesophagus zurück, der Patient konnte entlassen werden. Der Zustand wurde durch eine erst später anamnestisch erhobene Verätzung des Oesophagus erklärt.

Auch in anderen Fällen, in denen der Verdacht auf Magen- bzw. Rektumkarzinom bestand und die Reaktion negativ ausfiel, ließ sich bei der Laparotomie kein Karzinom auffinden.

VII.

Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß die Reaktion auch bei den wenigen zur Verfügung gestandenen ausgesprochenen Anfangsstadien des Karzinoms angesprochen hat. Dies berechtigt zu einer gewissen Hoffnung, daß auf diesem Wege Fortschritte in Richtung auf die erstrebte Frühdiagnose, besonders des Magenkarzinoms, erzielt werden können. Voraussetzung dafür sind jedoch weitere umfangreiche, die biologischen Grundlagen des Verfahrens weiter erhellende Arbeiten auf diesem Gebiet, um die hier erzielten Ergebnisse noch eingehender sicher zu stellen und nach Möglichkeit durch verbesserte Methoden noch günstiger zu gestalten.

Insbesondere ist von dem Einsatz quantitativer, etwa kolorimetrischer Methoden ein Fortschritt zu erhoffen, wie schon wiederholt bemerkt wurde. Auf diesem Wege wird es vielleicht möglich sein, Beziehungen zwischen der Farbtintensität bei positiv ausfallender Reaktion und der Schwere des klinischen Befundes zu erkennen, besonders nachdem schon die jetzt gemachten Versuchserfahrungen zu dieser Hoffnung berechtigen.

An dieser Stelle sei nochmals auf einen Vorschlag E. Abderhaldens hingewiesen, welcher angeregt hat, zur Förderung der Frühdiagnose seine, auf die Feststellung einer abnormen Fermentaktivität zielende Reaktion durch "Provokationen" zu einem früheren Zeitpunkt positiv werden zu lassen. Zu diesem Zweck sollen Mittel zur Anwendung kommen, die einen gesteigerten

Zerfall von Tumorgewebe bewirken könnten; als solche sind Introcid, Isaminblau und Reaktin, sowie Röntgenstrahlen genannt. Es ist durchaus denkbar, daß derartige Methoden auch in Bezug auf das hier besprochene Verfahren zur Tumordiagnostik zu einem Fortschritt führen könnten.

Nachdem sich die Ausführung der Reaktion nach Gutschmidt äußerst einfach gestaltet, wird sich ihre Anwendung insbesondere für den Praktiker empfehlen. Ihm kommt ja in besonderem Maße die Aufgabe zu, beginnende Karzinome rechtzeitig zu erkennen und den Patienten der Klinik zuzuführen. Falls die mitgeteilten Ergebnisse über die Treffsicherheit der Methode in Zukunft weiterer Überprüfung standhalten, so wird ihre Anwendung in allen Fällen, in denen auch nur der geringste Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms im Magen-Darmtrakt besteht, nicht nur gerechtfertigt, sondern eine Forderung sein. Es braucht nicht eigens hervorgehoben zu werden, daß dies eine äußerst wertvolle Bereicherung der diagnostischen Mittel des praktischen Arztes zur frühzeitigen Erkennung eines Karzinoms bedeuten würde. In diesem Zusammenhang mag es auch in differential-diagnostischer Hinsicht erwähnenswert sein, daß nach meinen Untersuchungen Ileus und Peritonitis bei der Reaktion nicht ansprechen.

Auf Grund der hier gemachten Erfahrungen läßt sich abschließend folgendes sagen: Eine endgültige und absolut zutreffende Bewertung der hier untersuchten Methode läßt sich an dieser Stelle noch nicht geben. Hier kann jedoch gesagt werden, daß sich uns die Reaktion nach Gutschmidt als ein brauchbares Mittel zur Feststellung besonders des Magenkarzinoms dargestellt hat, wobei im übrigen das mitgeteilte Ergebnis von 86,04 % richtigen Diagnosen in insgesamt 86 Fällen von Neoplasma ventriculi für sich selbst spricht. Dies berechtigt auch unbedingt zu der Feststellung, daß die angegebene Methode der weiteren Überprüfung und Weiterentwicklung durchaus würdig erscheint.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Wie eingangs aufgezeigt, hat bisher so gut wie keiner der vielen Versuche, durch eine chemische Reaktion das Vorliegen eines malignen Neoplasmas im Organismus kenntlich zu machen, zu einem Erfolg geführt. Dessenungeachtet darf es jedoch auf keinen Fall unterlassen werden, auf einen Vorschlag in dieser Richtung einzugehen und ihn einer kritischen Prüfung zu unterziehen. Die von Dr. J. Gutschmidt entwickelte Methode zum Nachweis eines Karzinoms im Magen-Darmtrakt geht von der bekannten Tatsache aus, daß maligne Tumoren zur Produktion von atypischen eiweißspaltenden Fermenten befähigt sind. Dieser Umstand wird zu Hilfe genommen, um im Falle des Vorhandenseins eines Karzinoms im Magen-Darmtrakt die auf diesem Wege entstandenen atypischen, niedermolekularen und harnfähigen Eiweißspaltstücke mit einer Farbreaktion aus dem Urin nachzuweisen. Bei der Schilaaerung dieser physiologisch-chemischen Grundlagen des Verfahrens wird auch die Abderhalden'sche Abwehrfermentreaktion in ihren Grundzügen gestreift. Die technische Durchführung der Reaktion nach Gutschmidt gestaltet sich äußerst einfach; neben dem Hinweis auf mögliche Fehlerquellen wird auch der Vorschlag gemacht, das Verfahren auf dem Wege der Kolorimetrie quantitativ zu gestalten. Die Ergebnisse bei der Anwendung der Reaktion an Hand eines größeren Krankengutes gestalteten sich sehr zufriedenstellend: so wurden beim Vorliegen eines Magenkarzinoms 86,04 % richtige Diagnosen aus dem Harn erzielt. Bei der Suche nach Gründen des scheinbaren Versagens der Methode in bestimmten Fällen wird erwähnt, daß hier besonders das Vorliegen einer Kachexie, sowie die von E. Abderhalden gefundene Tatsache, daß Produktion und Ausscheidung der bewußten atypischen Fermente von Seiten des Tumors zweifellos Schwankungen unterworfen sind, eine Rolle spielen können. Im folgenden sind einige ausgewählte Fälle aus dem Krankengut beschrieben und an Hand dessen mitgeteilt, daß die Reaktion auch schon in ausgesprochenen

Frühstadien des Karzinoms positiv ausfiel. Die Bewertung der Zuverlässigkeit der Methode muß mit der Einschränkung geschehen, daß noch umfangreichere Untersuchungen, die über den Rahmen dieser Arbeit weit hinausgehen würden, zur Sicherstellung der hier erbrachten Ergebnisse erforderlich sein werden. Es kann jedoch gesagt werden, daß das Verfahren auf Grund der erwähnten guten Ergebnisse als brauchbares und zu Hoffnungen berechtigendes Mittel zur Diagnose des Magenkarzinoms bezeichnet werden darf. Seine einfache technische Durchführung läßt es insbesondere für den Praktiker geeignet erscheinen. Diesem ein Mittel zur frühzeitigen Erkennung eines malignen Tumors im Bereich des Magen-Darmtrakts in die Hand geben zu können, würde ohne Zweifel einen bedeutungsvollen Fortschritt in der Bekämpfung des Krebses bedeuten.

Abschließend möchte ich nicht versäumen,
Herrn Prof. Dr. F i s c h e r für die Überlassung
des Themas, Herrn Oberarzt Dr. K o c h für die
Anregungen, sowie Herrn Dr. J. G u t s c h m i d t ,
Dinkelsbühl, für die Überlassung von Reagenzien und
für wertvolle Auskünfte zu danken. Auch Herrn Pharma-
zierat W. S c h r e i e r , Nürnberg, der sich für
das Zustandekommen dieser Arbeit vermittelnd ein-
setzte, gebührt an dieser Stelle mein Dank.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

- 1.) H. Cramer: Med. Klin. 22, 718 (1950).
- 2.) W. Stich: Med. Klin. 38, 1522 (1954).
- 3.) H. Druckrey, K. Kaiser: Naturwissensch. 38, 193 (1951).
- 4.) L.E. Töttermann: Acta med. scand. 140, 265-279 (1951).
- 5.) S. Neukomm: Schweiz. Med. Wschr. 1951, 833-837.
- 6.) E.S. Wynne, C.L. Gott, L.R. Ortega, W.O. Russen:
Amer. J. Clin. Path. 22, 28-36 (1952).
- 7.) J. Lebowich: Amer. J. Clin. Path. 23, 45-55 (1953).
- 8.) N. Eriksen, L.D. Ellerbrock, W. Lippincott: J. Nat. Canc.
Inst. (Bethesda) 11, 705-728 (1951).
- 9.) M. Black: Rev. Gastroenterol. 17, 481-487 (1950).
- 10.) L. Wiegstein, R. Hain: J. Nat. Canc. Inst. (Bethesda)
11, 729-732 (1951).
- 11.) H. Cramer, C. Brilmayer: Münch. Med. Wschr. 1951, 2234-2238
- 12.) E. Witting: Ärzt. Forsch. 7, I/372-381 (1953).
- 13.) A. Selawry-Lippold: Med. Klin. 4, 107 (1952).
- 14.) H. Auler in Diagnostik der bösartigen Geschwülste,
2. Aufl., J.F. Lehmann's Verlag, München-Berlin (1943).
- 15.) E. Abderhalden: Die Abwehrfermente, 7. Aufl. bei Theodor
Steinkopff, Dresden u. Leipzig (1940).
- 16.) Z. Fermentforsch. 16, 14 (1938) u. 16, 228 (1940).
- 17.) G.E. Konjetzny: Med. Klin. 2, 501 (1935).
- 18.) A. Edwards: Brit. Med. J. vom 29.4.1950.
- 19.) E. Abderhalden: Vitamine, Hormone, Fermente. 2. Aufl. bei
Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien (1944).

L e b e n s l a u f :

Am 11. Oktober 1928 wurde ich als Sohn des Stadtamtmanns Karl K r e i ß e l und seiner Ehefrau Helene, geb. Kraft, in Nürnberg geboren.

Nach dem Besuch von 4 Klassen der Volksschule trat ich in das Realgymnasium Nürnberg ein, an dem ich am 14. Juli 1948 die Reifeprüfung ablegte. Während meiner Schulzeit leistete ich vom Januar 1944 bis Februar 1945 als Luftwaffenhelfer Dienst. Im Wintersemester 1949/50 studierte ich 1 Semester Betriebswissenschaft an der Hochschule für Handels- und Sozialwissenschaften in Nürnberg und wurde im Sommersemester 1950 an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen immatrikuliert. Dort bestand ich am 27. Februar 1953 die ärztliche Vorprüfung. Nach 5 Semestern klinischen Studiums, ebenfalls an der Universität Erlangen, habe ich am 3. April 1956 das Medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote " g u t " bestanden.

